

**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)



REC'D 04 AUG 2004

WIPO

PCT

EP04/6261

**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung**

Aktenzeichen:

103 26 782.4

Anmeldetag:

13. Juni 2003

Anmelder/Inhaber:Mnemoscience GmbH,
52531 Übach-Palenberg/DE**Bezeichnung:**Temporäre bioabbaubare Stents zur
nicht-vaskulären Verwendung**IPC:**

A 61 F, A 61 L

**Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ur-
sprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.**

München, den 30. Juni 2004
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag


Schäfer

Temporäre bioabbaubare Stents zur nicht-vaskulären Verwendung

Gegenstand der Erfindung ist ein temporärer Stent aus bioabbaubaren SMP zum Einsatz im nicht-vaskulären Bereich. Der Stent löst sich mit der Zeit langsam auf, wodurch ein Ingriff zur Entfernung. Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Implantation des Stents sowie zur Herstellung und Programmierung des Stents.

Stand der Technik

Zur Behandlung verstopfter oder verengter Blutgefäße werden Gefäßstützen (Stents) in das Blutgefäß eingesetzt, die die verengte Stelle aufhalten und wieder einen normalen Blutfluß ermöglichen.

Stents sind üblicherweise zylinderförmige Gebilde aus einer Art Maschendraht (wire coil design) oder Röhren, die perforiert oder nicht perforiert sein können (slotted tube design). Gebräuchliche Stents sind zwischen 1 und 12 cm lang und im Durchmesser etwa 1-12 mm groß.

Die mechanischen Anforderungen an einen Stent sind widersprüchlich. Einerseits muß ein Stent hohe radiale Kräfte auf das zu stützende Gefäß ausüben. Andererseits ist es erforderlich, dass sich der Stent radial komprimieren lässt um ihn leicht in ein Gefäß einführen zu können ohne dabei die Gefäßwand bzw. das umliegende Gewebe zu verletzen.

Dieses Problem wurde dadurch gelöst, dass die Stents in komprimierter Form eingesetzt und erst an der richtigen Stelle aufgespannt werden. Im komprimierten Zustand ist der Durchmesser kleiner als im expandierten Zustand. Dieser Vorgang lässt sich prinzipiell auch zur minimalinvasiven Entfernung des Stents nutzen. Ein mögliches Problem ist dabei jedoch, dass die üblicherweise eingesetzten metallischen Werkstoffe sich nicht immer vollständig gleichmäßig aufspannen bzw. wieder zusammenfallen lassen, was ein potentielles Verletzungsrisiko für die Gefäßwand darstellt.

Zum minimalinvasiven Einsetzen eines Stents haben sich zwei verschiedene Technologien etabliert (Market report "US peripheral and vascular stent and AAA stent graft market" (Frost & Sullivan), 2001):

- Ballon expandierbare Stents (System besteht aus Ballon, Katheter, Stent)
- Selbst-expandierbare Stents (System besteht aus Hülse zum Einführen (protective sheath), Katheter, Stent);

Selbst-expandierende Stents bestehen aus einem Formgedächtnis-Material (SM-Material), wobei metallische SM-Materialien, wie Nitinol im Vordergrund stehen. Der Form-Gedächtnis Effekt ist ein in den letzten Jahren mit großem Interesse untersuchter Effekt, der eine gezielte Formveränderung durch anlegen eines äußeren Reizes ermöglicht (zu Einzelheiten in dieser Hinsicht wird auf die bereits publizierte Literatur verwiesen, beispielsweise „Shape Memory Alloys“, Scientific American, Vol. 281 (1979), Seiten 74 - 82). Die Materialien sind in der Lage bei einer Temperaturerhöhung ihre Form gezielt zu ändern. Der Formgedächtnis-Effekt wird ausgelöst, um den Durchmesser des Stents „von selbst“ zu vergrößern und am Einsatzort zu fixieren.

Problematisch gestaltet sich, wie oben bereits angedeutet die Entfernung expandierter Stents. Wenn der Stent aus einem röhrenförmigen Hohlraum herausgezogen werden muß, besteht die Gefahr, dass dabei das umliegende Gewebe durch Abrasion verletzt wird, weil der Stent zu groß ist und scharfe Kanten aufweist. Der Formgedächtnis-Effekt wird daher auch angewendet, um den Durchmesser des Stents wieder zu verringern, wenn ein Stent wieder entfernt werden soll. Beispiele für entfernbare Implantate (Stents) aus Formgedächtnis-Metallen sind im Stand der Technik bekannt: US 6,413,273 „Method and system for temporarily supporting a tubular organ“; US 6,348,067 „Method and system with shape memory heating apparatus for temporarily supporting a tubular organ“; US 5,037,427 „Method of implanting a stent within a tubular organ of a living body and of removing same“; US 5,197,978 „Removable heat-recoverable tissue supporting device“.

Nitinol ist nicht einsetzbar bei einer Nickel-Allergie. Das Material ist außerdem sehr teuer und nur durch aufwendige Verfahren programmierbar. Dieses Programmierverfahren benötigt vergleichsweise hohe Temperaturen, so dass eine Programmierung im Körper nicht möglich ist. Das SM-Material wird daher außerhalb des Körpers programmiert, d.h. in seine temporäre Form gebracht. Nach dem Implantieren wird dann der Formgedächtnis-Effekt ausgelöst und der Stent expandiert, d.h. gewinnt seine permanente Form zurück. Eine Entfernung des Stents durch erneute Ausnutzung des Form-Gedächtnis-Effekts ist dann nicht möglich. Ein häufiges Problem bei metallischen Stents im vascularen Bereich ist darüber hinaus das Auftreten einer Restenose.

Andere metallische Stents aus SM-Materialien, beispielsweise aus der US 5,197,978, ermöglichen dagegen auch eine Ausnutzung des Form-Gedächtnis Effekts zur Entfernung des Stents. Allerdings sind diese metallischen Werkstoffe in Ihrer Herstellung sehr aufwendig und die Gewebeverträglichkeit ist nicht immer gesichert.

Der in der US 5,716,410 „Temporary stent and method of use“ beschriebene temporäre Stent ist eine Spirale aus einem Form-Gedächtnis-Kunststoff (SMP). Das SMP-Material enthält einen eingebetteten Heizdraht. Der Heizdraht ist über einen Katheter-Schaft an einen elektrischen Controller angeschlossen, wobei das Schaftende als hohle Röhre über das eine Ende der Spirale gestülpt ist. Erwärmt man den implantierten Stent, der sich in seiner expandierten, temporären

Form befindet, über die Schalttemperatur, so verkleinert sich der Durchmesser der Spirale. Hierdurch soll eine einfache Entfernung des Stents ermöglicht werden. Nachteilig der spiraligen Struktur ist dass die radialen Kräfte zu gering sind um röhrenförmige Hohlräume aufzudehnen. Die radialen Kräfte der Spirale verteilen sich nur über eine geringe Kontaktfläche zum Gewebe; es besteht die Gefahr einer lokalen mechanischen Überbelastung durch Druck, evtl. sogar einer Einschneldung ins Gewebe. Außerdem gestaltet sich die Befestigung des Katheter-Schafts (Heizelements) an den Heizdraht der implantierte Spirale als schwierig, weil der Katheter-Schaft erst über das eine Ende der Spirale übergestülpt werden muß.

Aufgabe der Erfindung

Da Stents aber einen immer weiteren Einsatzbereich in der Medizin erobert haben, sind Anstrengungen notwendig, die oben geschilderten Nachteile zu überwinden. Es werden also Stents für den nicht-vaskulären Einsatz gebraucht, die eine minimalinvasive Implantierung ebenso ermöglichen, wie einen Einsatz ohne dass ein Eingriff zur Entfernung notwendig ist. Die Materialien für den Stent sollten darüber hinaus an den jeweiligen Einsatzort anpassbar sein, z.B. im Hinblick auf variierende mechanische Beanspruchungen. Die Materialien sollten bevorzugt noch eine weitere Funktionalisierung des Stents ermöglichen, z.B. durch Einbettung weiterer medizinisch nützlicher Stoffe.

Um die Nachteile des St. d. Techniks zu überwinden wird benötigt:

- ein einfaches Verfahren welches die minimalinvasive Implantation eines Stents ermöglicht
- ein Stent, der sich ohne Beeinträchtigung des umliegenden Gewebes abbaut, wobei gleichzeitig eine ausreichende mechanische Festigkeit über den beabsichtigten Einsatzzeitraum gesichert ist.
- ein Verfahren zur Herstellung und Programmierung eines solchen Stents

Kurz Beschreibung der Erfindung

Diese Aufgabe wird durch den Gegenstand der vorliegenden Erfindung gelöst, so wie er in den Ansprüchen definiert ist.

Kurze Beschreibung der Figuren

Figur 1 zeigt schematisch den Größenunterschied zwischen der permanenten und der temporären Form des Stents der Erfindung.

Figur 2 zeigt eine schematische Darstellung der Arbeitsschritte zur Einbringung des Stents. Dabei stellt der hellgraue Teil den Stent, der dunkelgraue Teil den Ballon des Katheters und der schwarze Teil den Katheter dar.

Detaillierte Beschreibung der Erfindung

In bevorzugten Ausführungsformen wird die Aufgabe durch einen Stent aus SMP gelöst, dadurch gekennzeichnet, dass

- der Stent in seiner permanenten Form auf einem temperierbaren Ballonkatheter vormontiert ist
- der Durchmesser der temporären Form größer ist als in der permanenten Form (Figur 1)
- die temporäre Form als Gewebestütze fungiert
- das SMP eine Schalttemperatur von 40°C und höher besitzt
- durch den SM Effekt soll der implantierte Stent die temporäre Form erst gezielt am Einatzort einnehmen, so dass er einfach minimalinvasiv implantiert werden kann

Ein mögliches Verfahren zum minimalinvasiven Einsetzen eines Stents, umfasst die folgenden Schritte (Figur 2)

1. der auf einem temperierbaren Ballonkatheter vorgesehene Stent wird in das tubuläre, nicht-vaskuläre Organ minimalinvasiv eingeführt
2. der platzierte Stent wird mittels Katheter über seine Ttrans (mindestens 40 °C) erwärmt (Ballon füllt sich mit warmem Wasser)
3. der Stent wird in die temporäre Form gebracht (gedehnt), indem der Ballonkatheter weiter mit warmem Wasser aufgepumpt wird, d.h der Stent wird erst direkt am Implantationsort programmiert
4. der gedehnte Stent wird mittels Katheter unter Ttrans abgekühlt
5. der Ballon wird zusammengezogen und der Ballonkatheter entfernt

Im folgenden wird die vorliegende Erfindung weiter beschrieben.

Der Stent der vorliegenden Erfindung umfasst ein SMP-Material. Geeignet sind Thermoplasten, Blends und Netzwerke. Bevorzugt ist in das SMP-Material kein Heizelement eingebettet.

Mit der Definition, dass der erfindungsgemäße Stent ein SMP-Material umfasst soll definiert werden, dass der Stent einerseits im wesentlichen aus einem SMP-Material besteht, aber dass andererseits der Stent auch ein Grundgerüst aus einem bioabbaubaren Kunststoff umfassen kann, eingebettet bzw. beschichtet mit einem SMP-Material. Diese beiden wesentlichen Konstruktionen bieten die folgenden Vorteile.

Stents, die im wesentlichen aus SMP-Materialien bestehen verwenden das SMP-Material, um die mechanischen Eigenschaften des Stents zu bestimmen. Dadurch, dass die im folgenden beschriebenen Materialien dazu eingesetzt werden, wird eine gute Gewebeverträglichkeit gesichert. Weiter können derartige Stents, wie oben beschrieben minimalinvasiv implantiert und wieder entfernt werden. Die SMP-Materialien können weiterhin relativ einfach verarbeitet werden, was die Herstellung erleichtert. Schließlich können die SMP-Materialien noch mit weiteren Stoffen compoundiert oder beschichtet werden, so dass eine weitere Funktionalisierung möglich ist. In diesem Zusammenhang wird auf die folgenden Ausführungen verwiesen.

Die zweite prinzipiell mögliche Ausführungsform ist ein Stent, der ein Grundgerüst umfasst, wie beispielsweise eine „Maschendrahrkonstruktion“ oder eine verformbare Röhre. Diese Grundgerüste sind mit einem SMP-Material beschichtet bzw. in dieses eingebettet. Insbesondere mit Maschendrahtkonstruktionen hat es sich gezeigt, dass die SMP-Materialien eine ausreichend große Kraft ausüben können, um das Grundgerüst zu verformen, wenn der Form-Gedächtnis-Effekt ausgelöst wird. Diese Ausführungsform erlaubt es also die positiven Eigenschaften der konventionellen Stents mit den oben geschilderten positiven Effekten der SMP-Materialien zu kombinieren. Insbesondere können so Stents mit einer sehr hohen mechanischen Widerstandsfähigkeit erhalten werden, da das Grundgerüst dazu beiträgt. Daher eignet sich diese Ausführungsform insbesondere für Stents, die starker mechanischer Beanspruchung ausgesetzt werden. Weiterhin ermöglicht es der Einsatz des Grundgerüsts die Einsatzmenge an SMP-Materialien zu verringern, was Kosten sparen kann.

Im folgenden werden geeignete Materialien für die Stents der vorliegenden Erfindung beschrieben.

Prinzipiell sind alle SMP-Materialien einsetzbar. Beispielhaft kann hier auf die Materialien und die Herstellungsverfahren verwiesen werden, die in den folgenden Anmeldungen beschrieben sind, die hier durch Verweis direkt mit zum Inhalt der vorliegenden Anmeldung gehören:

Deutsche Patentanmeldungen: 10208211.1, 10215858.4, 10217351.4, 10217350.8, 10228120.3, 10253391.1, 10300271.5, 10316573.8

Europäische Patentanmeldungen: 99934294.2, 99908402.3

Bevorzugte Multi-Block Copolymere sind zusammengesetzt aus den Blöcken bestehend aus α,ω -Diol-Polymeren von Poly(ϵ -caprolacton), Poly(ethylen glycol), Poly(pentadecadolacton), Poly(ethylenoxid), Poly(propylenoxid), Poly(propylenglycol), Poly(tetrahydrofuran), Poly(dixoanon), Poly(lactid), Poly(glycolid) und Poly(lactid-*ran*-glycolid) oder aus α,ω -Diol- Copolymere der oben genannten Verbindungen in einem Molekulargewichtsbereich von $250 < M_n / \text{g/mol} < 500\,000$. Zwei unterschiedliche Einzelblöcke werden mit Hilfe eines geeigneten difunktionellen Kopplungsreagenz (im speziellen ein aliphatisches oder aromatisches Diisocynat) zu einem thermoplastischen Elastomer mit Molekulargewichten im Bereich $500 < M_n / \text{g/mol} < 50\,000\,000$ verknüpft. Hierbei kann bei jedem der Blöcke des o. g. Polymers unabhängig vom anderen Block ein thermischer Übergang (Glas- oder Schmelzübergang) durch Veränderung der Temperatur ausgelöst werden. Der niedrigere der thermischen Übergänge wird als Schalttemperatur, T_{SCHALT} , bezeichnet, bei welcher der Shape-Memory Effekt ausgelöst werden kann. Bei der Verwendung als Stent liegt die Übergangstemperatur typischerweise etwa 5 bis 20 °C oberhalb der Körpertemperatur.

Im Falle eines kovalenten Polymernetzwerks wird eines der im obigen Abschnitt beschriebenen α,ω -Diol-Polymere oder α,ω -Diol-Copolymere mit Hilfe eines multifunktionellen Kopplungsreagenz vernetzt. Dieses Koplungsreagenz kann eine mindestens trifunktionelle, niedermolekulare Verbindung oder ein multifunktionales Polymer sein. Im Falle des Polymers kann es sich um ein Sternpolymer mit mindestens drei Armen, ein graft-Polymer mit mindestens zwei Seitenketten, ein hypervernetztes Polymer oder um eine dendritische Struktur handeln. Sowohl im Falle der niedermolekularen als auch der polymeren Verbindungen müssen die Endgruppen zur Reaktion mit den Diolen befähigt sein. Im speziellen können hierfür Isocyanatgruppen verwendet werden. Weiterhin können die im obigen Abschnitt beschriebenen α,ω -Diol-Polymere oder α,ω -Diol-Copolymere zu entsprechenden α,ω -Divinylverbindungen umgesetzt werden, die thermisch oder photochemisch vernetzt werden können. Hierbei kann im speziellen die Umsetzung zu α,ω -Methacryloyl, bzw. Acryloyl-Einheiten durch die Reaktion mit den entsprechenden Säurechloriden in Gegenwart einer geeigneten Base durchgeführt werden, wobei das Endprodukt mit Hilfe von UV-Licht bei Temperaturen im Bereich von $40 < T / ^\circ\text{C} < 100$ vernetzt wird. Durch Variation des Molgewichtes der α,ω -Divinylverbindungen lassen sich Netzwerke mit unterschiedlichen Vernetzungsdichten (bzw. Netzbogenlängen) und mechanischen Eigenschaften erzielen. Im Falle der kovalenten Netzwerke wird der thermischer Übergang (Glas- oder Schmelzübergang) des verwendeten Polymers durch Veränderung der Temperatur ausgelöst. Hier tritt nur ein Übergang

auf, dieser wird als Schalttemperatur, T_{SCHALT} , bezeichnet, bei welcher der Shape-Memory Effekt ausgelöst werden kann. Bei der Verwendung als Stent liegt die Übergangstemperatur typischerweise etwa 5 bis 20 °C oberhalb der Körpertemperatur.

Besonders bevorzugt werden in der vorliegenden Erfindung polymere Netzwerke aus SMP-Materialien eingesetzt.

Ein derartiges Netzwerk umfasst eine Polymerkomponente, die kovalent vernetzt vorliegt.

Diese Komponente wird bevorzugt erhalten durch Vernetzen von funktionalisierten Makromonomeren. Die Funktionalisierung erlaubt bevorzugt eine kovalente Verknüpfung der Makromonomere durch Reaktionen, die keine Nebenprodukte ergeben. Bevorzugt wird diese Funktionalisierung durch ethylenisch ungesättigte Einheiten zur Verfügung gestellt, insbesondere bevorzugt durch Acrylatgruppen und Methacrylatgruppen, wobei letztere insbesondere bevorzugt sind. Die Makromonomere sind bevorzugt Polyestermakromonomere, insbesondere bevorzugt Polyestermakromonomere auf der Basis von Caprolacton. Andere mögliche Polyestermakromonomere basieren auf Lactideinheiten, Glycolideinheiten, p-Dioxanoneinheiten und deren Mischungen und Mischungen mit Caprolactoneinheiten, wobei Polyestermakromonomere mit Caprolactoneinheiten insbesondere bevorzugt sind. Bevorzugte Polyestermakromonomere sind weiterhin Poly(caprolacton-co-glycolid) und Poly(caprolacton-co-lactid). Über das Mengenverhältnis der Comonomere lässt sich die Übergangstemperatur einstellen, ebenso wie Abbaugeschwindigkeit.

Werden die oben beschriebenen Makromonomere vernetzt, so entstehen Netzwerke mit einer einheitlichen Struktur, wenn lediglich eine Art an Makromonomer eingesetzt wird. Werden zwei Arten an Makromonomeren eingesetzt, so werden Netzwerke vom AB-Typ erhalten. Solche Netzwerke vom AB-Typ können auch erhalten werden, wenn die funktionalisierten Makromonomere mit geeigneten niedermolekularen oder oligomeren Verbindungen copolymerisiert werden. Sind die Makromonomere mit Acrylatgruppen oder Methacrylatgruppen funktionalisiert, so sind geeignete Verbindungen, die copolymerisiert werden können, niedermolekulare Acrylate, Methacrylate, Diacrylate oder Dimethacrylate. Bevorzugte Verbindungen dieser Art sind Acrylate, wie Butylacrylat oder Hexylacrylat, und Methacrylate, wie Methylmethacrylat und Hydroxyethylmethacrylat.

Diese Verbindungen, die mit den Makromonomeren copolymerisiert werden können, können in einer Menge von 5 bis 70 Gew.-%, bezogen auf das Netzwerk aus Makromonomer und der niedermolekularen Verbindung vorliegen, bevorzugt in einer Menge von 15 bis 60 Gew.-%. Der

Einbau von variierenden Mengen der niedermolekularen Verbindung erfolgt durch Zugabe entsprechender Mengen an Verbindung zur zu vernetzenden Mischung. Der Einbau der niedermolekularen Verbindung in das Netzwerk erfolgt in einer Menge, die der in der Vernetzungsmischung enthaltenen Menge entspricht.

Die erfindungsgemäß zu verwendenden Makromonomere werden im folgenden detailliert beschrieben.

Die kovalent zu vernetzenden Makromonomere weisen bevorzugt ein Zahlenmittel des Molgewichts, bestimmt durch GPC-Analyse von 2000 bis 30000 g/mol, bevorzugt von 5000 bis 20000 g/mol und insbesondere bevorzugt von 7500 bis 15000 g/mol auf. Die kovalent zu vernetzenden Makromonomere weisen bevorzugt an beiden Enden der Makromonomerkette eine Methacrylatgruppe auf. Eine derartige Funktionalisierung erlaubt die Vernetzung der Makromonomere durch einfache Photoinitiation (Bestrahlung).

Insbesondere bevorzugt sind die erfindungsgemäß einzusetzenden Makromonomere Polyester, umfassend die vernetzbaren Endgruppen. Ein insbesondere bevorzugter, erfindungsgemäß einzusetzender Polyester ist ein Polyester auf der Basis von Caprolacton, für den die oben aufgeführten Angaben über das Molgewicht gelten. Die Herstellung eines solchen Polyestermakromonomeren, an den Enden funktionalisiert, bevorzugt mit Methacrylatgruppen, kann durch einfache Synthesen, die dem Fachmann bekannt sind hergestellt werden. Diese Netzwerke, ohne Berücksichtigung der weiteren wesentlichen polymeren Komponente der vorliegenden Erfindung, zeigen semikristalline Eigenschaften und weisen einen Schmelzpunkt der Polyesterkomponente auf (bestimmbar durch DSC-Messungen), der abhängig von der Art der eingesetzten Polyesterkomponente ist und darüber somit auch steuerbar ist. Bekanntermaßen liegt diese Temperatur (T_m) zwischen 30 und 60 °C in Abhängigkeit von der Molmasse des Makromonomers.

Die Netzwerke werden erhalten durch das Vernetzen der endgruppenfunktionalisierten Makromonomere. Zusätzlich zu den Makromonomeren können, wie bereits vorstehend ausgeführt, niedermolekulare Comonomere, wie Acrylate oder Methacrylate, beispielsweise Alkylacrylate oder Alkylmethacrylate eingesetzt werden, so dass kovalent vernetzte AB-Netzwerke entstehen. Diese Vernetzung kann erreicht werden durch das Bestrahlen einer Mischung, umfassend die endgruppenfunktionalisierte Makromonomerkomponente und ggf. ein niedermolekulares Comonomer. Geeignete Verfahrensbedingungen dafür sind das Bestrahlen der Mischung in Schmelze, mit Licht einer Wellenlänge von vorzugsweise 308 nm. Die Form in der die Vernetzung erfolgt entspricht der permanenten Form. Alternativ ist eine Wärmevernetzung möglich wenn ein entsprechendes Initiatorsystem eingesetzt wird.

Die Netzwerke zeichnen sich durch die folgenden Eigenschaften aus.

Insgesamt sind die Netzwerke gute SMP-Materialien, mit hohen Rückstellwerten, d.h. die ursprüngliche Form wird auch bei mehrfachem Durchlaufen eines Zyklus an Formänderungen zu einem hohen Prozentsatz, üblicherweise oberhalb von 90%, erneut erhalten. Dabei tritt auch kein nachteiliger Verlust an mechanischen Eigenschaftswerten auf. Die erfindungsgemäßen Netzwerke auf Basis von Caprolacton zeigen einen Schmelzpunkt (Umwandlungspunkt), assoziiert mit einem Formveränderungspunkt.

SMP-Materialien im Sinne der vorliegenden Erfindung sind Materialien, die durch ihre chemisch-physikalische Struktur in der Lage sind, gezielte Formänderungen durchzuführen. Die Materialien besitzen neben ihrer eigentlichen permanenten Form eine weitere Form, die dem Material temporär aufgeprägt werden kann. Solche Materialien sind durch zwei Merkmale charakterisiert. Sie umfassen sogenannte Schaltsegmente, die einen extern stimulierten Übergang auslösen können, üblicherweise durch eine Temperaturänderung. Darüber hinaus umfassen diese Materialien kovalente Vernetzungspunkte, die für die sogenannte permanente Form verantwortlich sind. Diese permanente Form wird durch die dreidimensionale Struktur eines Netzwerks gekennzeichnet. Die in der vorliegenden Erfindung im erfindungsgemäßen Netzwerk vorliegenden Vernetzungspunkte sind kovalenter Natur und werden in den bevorzugten Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung erhalten durch die Polymerisation der Methacrylatendgruppen. Die Schaltsegmente, die den thermisch induzierten Übergang (Formveränderung) auslösen, sind in der vorliegenden Erfindung, bezogen auf die bevorzugten Ausführungsformen, die Polycaprolactonsegmente, die durch Änderung der kristallinen bzw. nichtkristallinen Struktur eine Formveränderung initiieren. Der thermische Übergangspunkt wird definiert durch die Schmelztemperaturen der kristallinen Bereiche (T_m). Oberhalb von T_m befindet sich das Material im amorphen Zustand und ist elastisch. Wird also eine Probe über die Übergangstemperatur T_m erwärmt, im flexiblen Zustand dann deformiert und wieder unter die Übergangstemperatur abgekühlt, so werden die Kettensegmente durch Einfrieren von Freiheitsgraden im deformierten Zustand fixiert (Programmierung). Es werden temporäre Vernetzungsstellen (nichtkovalent) geformt, so dass die Probe auch ohne äußere Last nicht mehr in ihre ursprüngliche Form zurück kehren kann. Beim erneuten Erwärmen auf eine Temperatur oberhalb der Übergangstemperatur werden diese temporären Vernetzungsstellen wieder aufgelöst und die Probe kehrt zu ihrer ursprünglichen Form zurück. Durch erneutes Programmieren kann die temporäre Form wieder hergestellt werden. Die Genauigkeit, mit der die ursprüngliche Form wieder erhalten wird, wird als Rückstellverhältnis bezeichnet.

Besonders bevorzugte Netzwerke, die in der vorliegenden Erfindung eingesetzt werden können umfassen Makromonomere auf Basis von PCL oder PEG, mit Molmassen von etwa 10000 bzw

8000 g/mol, vernetzt durch Acrylatendgruppen, ohne Zusatz weiterer Comonomere oder Makromonomere.

Da die oben genannten Materialien auf aliphatischen Polyestern basieren, sind die eingesetzten SMP-Materialien bioabbaubar. Überraschender Weise hat sich gezeigt, dass diese Materialien sich einerseits in biokompatibler Weise zersetzen (d.h. die Abbauprodukte sind nicht toxisch) und dabei gleichzeitig während des Abbauvorgangs die mechanische Integrität des Stents erhalten bleibt, was eine ausreichend lange Funktionalität des Stents sichert.

Der nicht-expandierte Stent in Form einer Hohlröhre o. ä. (Figur 1) wird durch geeignete polymertechnische Methoden wie Spritzguß oder Extrusion aus einem mikrophasensegregierten, biokompatiblen Multi-Block Copolymer, einem amorphen kovalenten Polymernetzwerk oder einem Blend unterschiedlicher Polymere, bzw. Copolymere erhalten.

Zur leichteren Lokalisierung des Stents durch bildgebende diagnostische Verfahren, kann der Formgedächtnis-Kunststoff mit einem geeigneten Röntgen-Kontrastmittel (bspw. BaSO_4) verblendet werden. Eine weitere Möglichkeit besteht im Einbau von Metallfäden (bspw. Edelstahl) in den Stent. Diese Metallfäden dienen hierbei nicht zur Stabilisierung (sondern zur Lokalisierung); es ist deren ausschließliche Aufgabe den Röntgenkontrast zu erhöhen. Eine dritte Möglichkeit besteht in der Verblendung mit Metallen, die neben ihres hohen Röntgenkontrasts noch virostatische, fungizide oder bakterizide Eigenschaften (bspw. Nano-Silber) besitzen.

Die zweite Ausführungsform wird erhalten durch Beschichten bzw. Einbetten eines konventionellen in ein SMP-Material durch ein geeignetes Verfahren

Der erfindungsgemäße Stent kann weiterhin mit einer Reihe von therapeutisch wirksamen Substanzen beladen sein, welche den Heilungsprozess unterstützen, die Restenose des Stents unterdrücken oder auch Folgeerkrankungen verhindern. Im Speziellen können eingesetzt werden:

- Entzündungshemmende Wirkstoffe:
- Schmerzlindernde Wirkstoffe:
- Antibiotische Wirkstoffe:
- Wirkstoffe gegen Viren, Pilze (bspw. Elementares Silber)
- Antithrombische Wirkstoffe
- Cytostatische Wirkstoffe (bspw. Sirolimus, Rapamycin, oder Rapamune)

- Immunosuppressive Wirkstoffe (bspw. ABT-578)
- Wirkstoffe zur Herabsetzung der Restenose (bspw. Taxol, Paclitaxel, Sirolimus, Actinomycin D)

Die Wirkstoffe können entweder direkt mit dem Kunststoff verblendet oder als Coating auf den Stent aufgebracht werden.

Die erforderlichen mechanischen Eigenschaften eines Stents hängen vom Einsatzort ab und erfordern ein angepasstes Design. Wird der implantierte Stent starken mechanischen Verformungen ausgesetzt, ist eine sehr hohe Flexibilität erforderlich, ohne dass der Stent bei den Bewegungen kollabiert. Prinzipiell ist hier das „wire coil design“ besser geeignet. In anderen Bereichen tiefergelegener Organe, wird der Stent weniger durch Verformungen mechanisch belastet, sondern eher durch einen relativ hohen Außendruck. Ein hierfür geeigneter Stent muß sich durch hohe radiale Kräfte auf das umliegende Gewebe auszeichnen. Hier erscheint das „slotted tube design“ besser geeignet. Röhren mit Perforationen ermöglichen den Einstrom von Flüssigkeiten aus dem umliegenden Gewebe in den Stent (Drainage).

Zur leichteren Einführung des Stents kann dieser ggf. mit einem Coating, das die Gleitfähigkeit erhöht, ausgerüstet werden (z.B. Silicone).

Diese unterschiedlichen Design können durch im Falle der thermoplastischen Elastomere durch ein Ausspinnen in Mono- oder Multifilament Fäden mit anschließender Verwebung zu einen zylinderförmigen Netz realisiert werden. Im Falle der duroplastischen Netzwerke empfiehlt sich eine Verarbeitung im Formgussverfahren mit anschließender Härtung und anschließender spanabhebende Weiterverarbeitung zum einsatzfähigen Stent.

Da bei Stents die im nicht-vaskulären Bereich eingesetzt werden sollen Drainage-Effekte im Vordergrund stehen, bietet sich für derartige Stents insbesondere ein Design mit eingebettetem konventionellen Grundgerüst an, oder ein Design im wesentlichen aus SMP-Material (perforierte Röhre oder Netzkörper), da bei diesen am einfachsten die für die Drainage notwendige Durchlässigkeit für Flüssigkeit gegeben ist, bei gleichzeitig ausreichender mechanischer Festigkeit.

Im speziellen kommen folgende Einsatzgebiete in Frage

Design nicht-vaskulärer Stents

Die erforderlichen mechanischen eines Stents hängen vom Einsatzort ab und erfordern ein angepasstes Design.

Unabhängig vom Einsatzort werden nicht-vaskuläre Stents im wesentlichen zur Drainage von Körperflüssigkeiten wie Gallensaft, Bauchspeicheldrüsensaft oder Urin eingesetzt. Daher empfiehlt sich ein Design eines perforierten Schlauchs, der zum einen die aus dem Hohlraum abzutransportierende Flüssigkeit sicher abführen kann, auf der anderen Seite jedoch über die komplette Strecke die Flüssigkeit aufnimmt. Weiterhin muss das verwendete Polymermaterial eine hohe Flexibilität aufweisen, um einen Tragekomfort sicherzustellen. Zur besseren Identifikation bei röntgenographischen Untersuchungen kann das Ausgangsmaterial mit Röntgenkontrastmitteln wie Bariumsulfat geblendet werden.

Die Fixierung des Stents hängt im Wesentlichen vom Einsatzort ab. Im Falle eines urethralen Stents findet sich das proximale Ende im Nierenbecken, das distale in der Harnblase oder auch außerhalb des Körpers. Hierbei formt das proximale Ende des nach Abschluss der Expansion im Nierenbecken eine Schlaufe und so sichert so einen den Halt.

Im Falle von Gallen- oder Nierenstents ist eine atraumatische Platzierung und Entfernung eine unerlässliche Bedingung. Insbesondere muss hier bei der Platzierung sichergestellt sein, dass das Gewebe nicht durch abrasive Effekte in Mitleidenschaft gezogen wird und so Entzündungen hervorgerufen werden. Daher besitzt ein Stent, der in diesem Bereich eingesetzt wird, keinerlei zurückhaltende Elemente, die das Gewebe verletzen könnten.

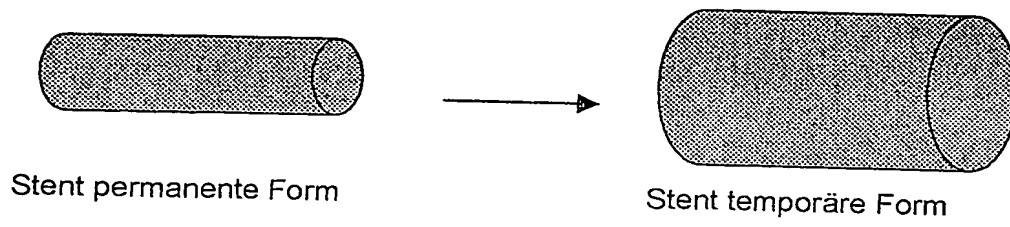
Patentansprüche

1. Stent, umfassend ein SMP-Material, zum Einsatz im nicht-vaskulären Bereich.
2. Stent nach Anspruch 1, wobei der Stent ein Grundgerüst aus einem bioabbaubaren Kunststoff aufweist, beschichtet mit dem SMP-Material.
3. Stent nach einem der vorstehenden Ansprüche, weiter umfassend zusätzliche Additive, ausgewählt unter Röntgenkontrastmaterialien und medizinisch wirksamen Verbindungen.
4. Stent nach mindestens einem der vorstehenden Ansprüche, wobei das SMP-Material ein polymeres Netzwerk ist.
5. Stent nach Anspruch 4, wobei das Netzwerk Caprolactoneinheiten enthält.
6. Stent nach Anspruch 5, wobei das Netzwerk aus vernetzten Caprolactonmakromonomeren besteht.
7. Verfahren zur Herstellung eines Stents nach einem der vorstehenden Ansprüche, umfassend die Verarbeitung des SMP-Materials zu einem Stent durch Extrusionsverfahren, Beschichtungsverfahren, Formgussverfahren oder Spinn- und Webverfahren.
8. Kit, umfassend einen Stent nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 6 und zusätzlich einen temperierbaren Ballonkatheter.
9. Verfahren zur minimalinvasiven Implantation eines Stents, umfassend die folgenden Schritte:
 - platzieren eines Stents nach einem der Ansprüche 1 bis 6 auf einen temperierbaren Ballonkatheter,
 - einführen des so platzierten Stents an die gewünschte Stelle,
 - erwärmen des Stents durch Einführen eines erwärmenden Mediums in den Katheter,
 - dehnen des Stents um so die Programmierung des SMP-Materials vorzunehmen,

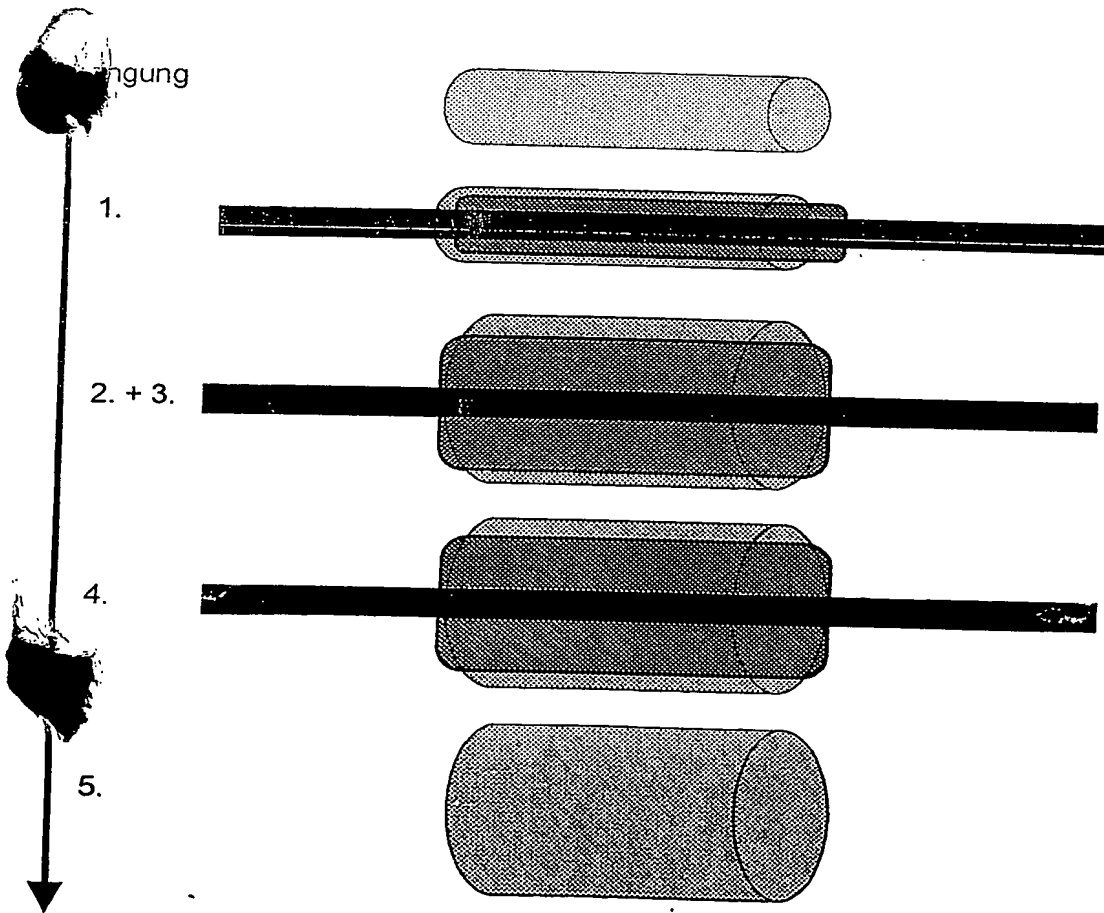
- einführen eines Kühlmediums in den Katheter, um den Stent im gedehnten Zustand zu fixieren,
- entfernen des Ballonkatheters.

Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Stent, umfassend ein SMP-Material, zum Einsatz im nicht-vaskulären Bereich.



Figur 1



Figur 2

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☒ **BLACK BORDERS**

☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**

☐ **FADED TEXT OR DRAWING**

☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**

☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**

☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**

☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**

☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**

☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**

☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.